

# ダークチョコレート摂取による血圧降下作用： 健康長寿社会をめざして

松本 知沙

(東京医科大学病院健診予防医学センター・循環器内科講師)

## 【健康寿命延伸と動脈硬化・フレイル】

日本は世界有数の超高齢化社会であり、65歳以上の高齢者の全人口に占める割合は2019年で約28%にのぼる(1)。高齢者の増加については、様々な利点も期待される一方、これによる弊害も指摘されており、本邦においても高齢者増加に伴う医療費の増加や、要介護認定者数の増加、介護費用の増加は喫緊の課題である。そして高齢者増加に伴う課題への対策のため健康寿命延伸の重要性がうたわれている。内閣府による発表では、2016年時点での健康寿命（日常生活に制限のない期間＝健康寿命）は2010年のこれと比較すると、女性では1.17年、男性では1.72年延伸している。この期間における健康寿命の延伸は、平均寿命の延伸を上回っており、健康寿命と平均寿命の乖離は以前より縮小しているが、2016年においても健康寿命と平均寿命には女性で12.35歳、男性で8.84歳の乖離が依然として存在しており(2)、今後も健康寿命延伸が極めて重要であることに変わりはない。高齢者が要介護となった原因をみると、2018年では、その約2割が動脈硬化と深く関連する脳心血管疾患であり、また6割がフレイルを首座とする疾患であることから(2)、健康寿命延伸において、動脈硬化ならびにフレイル予防が重要であることが示唆される。

脳心血管疾患の多くは動脈硬化性疾患で、動脈硬化は、血管の“老化現象”としても捉えられ、生理的な加齢による老化に、高血圧や糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙、運動不足といった動脈硬化危険因子による“病的老化”が加わることにより進行する。よってこの病的老化の進行をいかに予防するかが動脈硬化予防において重要となる。

一方、もう一つの重大な要介護原因であるフレイルも、“加齢による心身が古い衰えた状態”とされ、“老化”と密接な関係を持つ。フレイルの危険因子は先の動脈硬化の危険因子と共通の因子（生活習慣病など）が多く、動脈硬化とフレイルも密接な関係を有している。アイスランドの約3800人の高齢者を対象とした疫学研究では、中央値8.7年の追跡期間において、フレイルを有する高齢者はこれを有さない高齢者と比較し、心血管疾患のハザード比は1.35倍（95%信頼区間：1.05-1.74）であった(3)。一方、潜在性動脈硬化とフレイルの関連を検証した横断研究では、動脈硬化指標の一つである頸動脈内中膜肥厚とフレイルのリスクの上昇との有意な関連が報告されており(4)、このことから動脈硬化とフレイルは相互にリスク因子であることが示唆され、ゆえに健康寿命延伸において動脈硬化とフレイルの両者の予防が重要である可能性が示唆される。

動脈硬化をきたす臓器である血管は人体最大の臓器であるが、この血管の老化予防、動脈硬化予防こそが健康寿命延伸に重要といえる。

血管の老化そのものは、残念ながら人が生まれたときから始まると言われているが、早期からの予防・対策により、血管の老化速度を減速させることが重要と考えられ、このことから病的老化を加速させる因子である生活習慣病の予防が重要と考えられる。そして、ここにダークチョコレートやココアの活用が期待される。

## 【チョコレートと動脈硬化予防】

ダークチョコレートやココアが動脈硬化性疾患のリスクを下げる可能性は、これまでも多くの研究で報告されており、チョコレート摂取と脳心血管疾患の関連を検証した7つの観察研究を含むメタ解析では、高チョコレート摂取群の低チョコレート摂取群と比較した心血管疾患リスクならびに脳卒中リスク低下との関連が報告されている(5)。

又、ダークチョコレート・ココアが動脈硬化性疾患のリスク低下と関連する理由については、様々な観察研究やrandomized controlled研究 (RCT)、基礎研究から報告されている。例えば、複数のRCTからなるメタ解析では、高フラボノイドココア摂取による血圧低下やインスリン抵抗性の指標であるhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) の改善が報告されており(6)、ダークチョコレート・ココアが動脈硬化性疾患のリスク低下の機序としては、ポリフェノールによる血圧降下作用や血管内皮機能改善作用、耐糖能改善作用、抗酸化作用、抗炎症作用のほか、アルカロイドの一種であるテオプロミンや各種ミネラルなどによる影響が示唆されている。しかし、ダークチョコレート・ココアによる動脈硬化性疾患のリスク低下作用の機序についてはいまだに不明な点も少なくない。

例えば、これまでのダークチョコレート・ココアの血圧や糖代謝などに対する作用を検証したRCTの多くは欧米人を対象としたものであるが、日本人・東アジア人を対象とした報告は極めて少ない。糖代謝を左右するインスリン分泌能やインスリン感受性には人種差が存在する可能性が示唆されており、東アジア人ではコケージャンやアフリカ人と比較し、インスリン分泌能は低い一方、インスリン感受性は高い可能性が報告されているが(7)、チョコレートは糖分および脂質を多く含むことから、主に欧米人を対象に報告されてきたダークチョコレートの動脈硬化リスク低下作用の有用性が、糖代謝能が異なる可能性がある日本人においても同様に認められるかは定かではなかった。

今回我々は日本人を対象に、ダークチョコレートの動脈硬化性疾患予防のメカニズムの探索を目的として、ダークチョコレートの血圧降下作用および血管機能改善作用に着目した臨床研究を実施したのでここに報告する(8)。

## 【インスリン感受性によるダークチョコレート血圧降下作用の影響：クロスオーバー研究】

\*研究登録：[http://www.umin.ac.jp/com\\_UMIN000028364](http://www.umin.ac.jp/com_UMIN000028364)

### (研究背景)

ダークチョコレートによる血圧低下や血管機能改善作用が報告されているが、日本人を対象にした報告は少ない。また血圧の重症度評価には、診察室血圧のみでは限界があり、家庭血圧の有用性が示唆されている。さらに、この家庭血圧の血圧変動性(日間変動)と心血管疾患の関連が報告されている。しかし、ダークチョコレートの家庭血圧および血圧変動性への効果を検討した報告はなく、また血管機能やインスリン抵抗性への影響を包括的に検討した報告もない。

### (目的)

本研究では日本人を対象に、ダークチョコレートの家庭血圧、血圧変動性、血管機能への効果を総合的に検証した。また、ダークチョコレートの各種指標に与える効果とインスリン感受性との交互作用について検討した。

### (方法)

研究デザインはrandomized controlled cross-over studyとした。対象は未治療の高値血圧・I度高血圧の日本人男女20人(年齢45歳~60歳)。除外基準は①脳心血管疾患、悪性疾患、および高血



termによるP値を用いて判定した。)

(結果)

対象者の平均年齢は53.8±4.4歳だった。チョコレート摂取順序の違いによる対象者の背景の有意差は認めなかった(表1)。全体として、各チョコレート摂取前後に有意差を認めたのは診察室拡張期血圧のみであり、また混合解析でも診察室拡張期血圧のみに有意なダークチョコレート摂取による効果を認めた。その他の血圧指標、家庭血圧変動性、各種血管機能および血液検査ではダークチョコレートによる有意な効果は認められなかった(表2、3)。一方、研究開始前のHOMA-IR 3分位

表1 対象者背景

	平均±SD
年齢 (歳)	53.8±4.4
女性 (n, %)	9 (45%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6±0.4
診察室収縮期血圧 (mmHg)	126±9
診察室拡張期血圧 (mmHg)	85±7
診察室心拍数 (bpm)	68±13
家庭収縮期血圧 (mmHg)	134±9
家庭収縮期血圧変動性	7.4±4.1
家庭拡張期血圧 (mmHg)	87±8
家庭拡張期血圧変動性	6.0±3.5
家庭心拍数 (bpm)	71±13
FMD (%)	6.0±2.3
baPWV (cm/sec)	1407±180
rAI (%)	87.3±8.1
空腹時血糖 (mg/dl)	103±11
インスリン(μ U/ml)	5.44±2.62
HOMA-IR	1.40±0.71
LDL コレステロール (mg/dl)	129±30
HDL コレステロール (mg/dl)	57±15
中性脂肪 (mg/dl)	145±100
アルドステロン(pg/ml)	156±64
レニン活性 (ng/ml/h)	0.98±0.69
血清 8-OHdG (ng/ml)	0.22±0.12

表2 ダークチョコレートおよびホワイトチョコレート摂取前後の各種指標変化

	ホワイトチョコレート (n=20)		ダークチョコレート(n=20)	
	摂取前	摂取後	摂取前	摂取後
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7±2.9	24.7±3.2	24.6±3.3	24.6±3.3
診察室収縮期血圧 (mmHg)	123±10	123±7	126±11	124±9
診察室拡張期血圧 (mmHg)	83±8	85±6	85±6	83±6*
診察室心拍数 (bpm)	67±13	66±13	67±13	67±14
家庭収縮期血圧(mmHg)	131±11	135±10	134±8	133±10
家庭収縮期血圧変動性	7.3±4.1	8.0±3.8	7.6±3.5	7.2±3.4
家庭拡張期血圧(mmHg)	86±9	88±9	87±8	87±8
家庭拡張期血圧変動性	5.3±3.3	5.4±3.0	5.2±3.1	5.3±2.6
家庭心拍数 (bpm)	72±13	73±13	71±14	72±13
FMD (%)	5.8±2.3	5.4±4.0	6.2±2.9	5.5±2.6
baPWV (cm/sec)	1387±190	1420±195	1410±161	1407±171
rAI (%)	87.5±7.2	86.9±9.7	85.3±7.4	85.4±8.7
空腹時血糖 (mg/dl)	103±11	104±10	104±13	104±11
インスリン (μ U/ml)	4.7±2.2	5.3±2.8	6.0±3.3	6.3±5.9
HOMA-IR	1.19±0.58	1.38±0.77	1.55±0.89	1.61±1.44
LDL コレステロール (mg/dl)	133±32	130±35	128±30	128±33
HDL コレステロール(mg/dl)	56±14	59±14	58±15	58±15
中性脂肪 (mg/dl)	137±95	124±52	142±44	142±94
アルドステロン (pg/ml)	153±46	168±61	169±86	156±55
レニン活性 (ng/ml/h)	0.91±0.61	1.05±0.91	1.13±1.08	1.13±0.91
血清 8-OHdG (ng/ml)	0.210±0.105	0.201±0.100	0.189±0.120	0.200±0.080

\*paired t<0.05

によるサブ解析においては、HOMA-IR最低3分位群のみにて、ダークチョコレートによる有意な家庭血圧降下作用を認め（家庭収縮期血圧：-11.9±3.2mmHg, 家庭拡張期血圧：-8.1±2.2mmHg, 両者P<0.05, P for interaction：P<0.05）、また診察室拡張期血圧についてもダークチョコレートによる血圧降下傾向が認められた。一方、家庭血圧変動性やその他の血管機能などへのダークチョコレートによる明らかな効果は認められなかった(表4)。尚、研究期間中、ダークチョコレート摂取による糖代謝や脂質代謝の悪化、体重増加などの有害事象は認められなかった。

表3 ダークチョコレートへの各種指標への効果\*

	ダークチョコレート効果 (SE)	P 値
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.02 (0.15)	0.885
診察室収縮期血圧 (mmHg)	-1.5 (2.1)	0.485
診察室拡張期血圧 (mmHg)	-3.8 (1.2)	0.004
診察室心拍数 (bpm)	0.9 (1.7)	0.602
家庭収縮期血圧 (mmHg)	-3.8 (2.6)	0.156
家庭収縮期血圧変動性	-1.2 (1.2)	0.342
家庭拡張期血圧 (mmHg)	-1.7 (1.8)	0.351
家庭拡張期血圧変動性	-0.26 (1.16)	0.823
家庭心拍数 (bpm)	0.6 (1.7)	0.748
FMD (%)	-0.36 (0.92)	0.705
baPWV (cm/sec)	-35 (24)	0.165
rAI (%)	0.40 (1.9)	0.833
HOMA-IR	0.15 (0.27)	0.594
空腹時血糖 (mg/dl)	-0.89 (1.75)	0.619
インスリン (μ U/ml)	-0.27 (1.06)	0.799
HDL コレステロール (mg/dl)	-1.99 (1.78)	0.272
LDL コレステロール(mg/dl)	0.31 (4.42)	0.945
中性脂肪 (mg/dl)	17.2 (25.6)	0.507
レニン活性 (ng/ml/h)	-0.17 (0.18)	0.341
アルドステロン (pg/ml)	-30.4 (19.3)	0.124
血清 8-OHdG (ng/ml)	0.025 (0.04)	0.553

\*混合解析による。チョコレート介入および研究季節を固定効果とし、各研究対象をランダム効果と設定。

表4 HOMA-IR3分位によるダークチョコレートへの各種指標への効果\*

	HOMA-IR 最低位群 (n=6、HOMA-IR:0.3-1.0)		HOMA-IR 最高位群 (n=7、HOMA-IR:1.8-3.1)		Interaction P
	ダークチョコレート効果 (SE)	P 値	ダークチョコレート効果(SE)	P 値	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.47 (0.26)	0.145	0.09 (0.13)	0.545	—
診察室収縮期血圧 (mmHg)	-8.1 (3.4)	0.079	3.4 (3.1)	0.338	0.007
診察室拡張期血圧 (mmHg)	-6.0 (2.7)	0.053	-4.3 (2.4)	0.103	0.015
診察室心拍数(bpm)	2.4 (2.8)	0.407	4.3 (2.9)	0.211	—
家庭収縮期血圧(mmHg)	-11.9 (3.2)	0.021	4.7 (3.1)	0.159	0.009
家庭収縮期血圧変動性	0.2 (1.0)	0.842	-5.7 (2.8)	0.074	—
家庭拡張期血圧 (mmHg)	-8.1 (2.2)	0.022	5.4 (3.0)	0.106	0.054
家庭拡張期血圧変動性	-1.9 (2.0)	0.388	-4.7 (2.6)	0.102	—
家庭心拍数 (bpm)	-0.6 (3.6)	0.875	-1.3 (2.9)	0.686	—
FMD (%)	-0.19 (1.28)	0.890	-2.27 (1.65)	0.204	—
baPWV (cm/sec)	29 (39)	0.471	-134 (30)	0.012	—
rAI (%)	-4.3 (3.2)	0.201	3.2 (3.7)	0.443	—
HOMA-IR	-0.23 (0.19)	0.269	-0.36 (0.63)	0.583	—
空腹時血糖 (mg/dl)	1.6 (2.8)	0.578	2.1 (3.6)	0.597	—
インスリン (μ U/ml)	-0.81 (0.71)	0.283	-0.70 (2.76)	0.804	—
HDL コレステロール(mg/dl)	-3.1 (2.1)	0.221	0.6 (3.6)	0.876	—
LDL コレステロール(mg/dl)	0.2 (8.0)	0.981	10.6 (4.2)	0.065	—
中性脂肪 (mg/dl)	31 (23)	0.252	-54 (43)	0.284	—
レニン活性 (ng/ml/h)	-0.09 (0.15)	0.567	-0.38 (0.56)	0.513	—
アルドステロン (pg/ml)	-1.2 (28.3)	0.969	-23.2 (49.7)	0.651	—
血清 8-OHdG (ng/ml)	0.05 (0.05)	0.346	0.05 (0.13)	0.7223	—

\*混合解析による。チョコレート介入および研究季節を固定効果とし、各研究対象をランダム効果と設定。

## （研究限界と長所）

本研究の限界としては、①キャリーオーバー効果の可能性、②サブ解析における各群での対象者数の少なさがあげられる。しかし、キャリーオーバー効果の可能性については、これを検証した混合解析では否定的であり、また過去の報告から2週間のウォッシュアウト期間は十分な期間と推測される。サブ解析における各群の対象者数の少なさについては、今後さらなる大規模での研究実施がのぞまれる。一方、本研究の長所としては①ダークチョコレートの家庭血圧、血圧変動性、血管機能に対し包括的に検証した初めての研究であること、②家庭血圧評価にテレモニタリングシステムを使用したこと、③日本人において初めてダークチョコレートの血圧、血管機能等への効果を検証した研究であること、④生活習慣（栄養・運動）の調査、ならびに各チョコレート摂取への高いアドヒアランス（99%）が挙げられる。

## （結論）

ダークチョコレートは中年の血圧高値・高血圧患者において、診察室拡張期血圧を低下させたが、その他の診察室血圧、家庭血圧、血圧変動性、血管機能の改善を来たさなかった。インスリン感受性が良好な中年の血圧高値・高血圧患者では家庭血圧の低下を認めたことから、ダークチョコレートの血圧降下作用にはインスリン感受性が影響する可能性が示唆された。日本人を対象としたダークチョコレートの動脈硬化予防作用の検証には、更なる研究が必要と考えられた。

## 【チョコレートとフレイル】

さて、ここでチョコレートによる健康寿命延伸の可能性について話を戻そう。健康寿命延伸を阻害するもう一つの要因であるフレイルとチョコレートの関連についても近年報告が増えている。特に、フレイルの大きな要素である認知機能障害とチョコレートの関連に関する研究報告は多く、チョコレート摂取をする人での摂取しない人との比較した場合の認知機能低下の抑制との関連などが報告されており(9)、またその機序としてチョコレート・ココアによる脳微小循環の改善(10)や、脳・神経伝達系への影響の可能性(11)が示唆されている。

## 【チョコレートの健康寿命延伸への活用における課題】

しかし、健康寿命延伸を目的としたチョコレート・ココア摂取の推奨にはまだ課題も残されている。まず、チョコレートの疾患そのものの抑制効果を検証したRCTは未だ存在しない。また脂質・糖を多く含むチョコレートの長期間摂取による影響を評価した研究も少なく、更に健康寿命延伸において、適切なチョコレートの摂取量や摂取頻度も不明である。また、認知機能に関するこれまでの研究については、認知機能の評価方法が多岐に渡るなど研究の質などでも課題があるものも少なくない。さらに、繰り返しになるがチョコレートのアジア人での効果への検証は十分ではない。一方、現在米国においてココアフラボノイドの循環器疾患予防ならびに認知機能への影響を検証する約2万2千人を対象としたRCTであるCOSMOS trial (Cocoa supplement and Multivitamin outcomes study) が実施中であり(12)、この結果が強く待ち望まれる。

## 【最後に】

血管の老化は健康寿命延伸を阻害する動脈硬化・フレイルと関連している。数々の研究からチョコレート・ココアによる動脈硬化予防への有用性が示唆されており、健康長寿社会を目指す上でのヒントがチョコレート・ココアの美味しい活用から期待される。

## 【参考文献】

1. 総務省統計局. 統計データ、高齢者の人口 [Available from: <https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1211.html>].
2. 内閣府. 平成30年版高齢社会白書 [Available from: [https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/html/zenbun/s1\\_2\\_2.html](https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/html/zenbun/s1_2_2.html)].
3. Veronese N, Sigeirsdottir K, Eiriksdottir G, Marques EA, Chalhoub D, Phillips CL, et al. Frailty and Risk of Cardiovascular Diseases in Older Persons: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Rejuvenation Res.* 2017 ; 20 (6) : 517-24.
4. Chang CC, Hsu CY, Huang PH, Liu LK, Chen LK, Chen JW, et al. Association between frailty and carotid intima media thickness and inflammatory marker in an elderly population. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 ; 17 (12) : 2449-54.
5. Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L, Warnakula S, Wood A, Di Angelantonio E, et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2011 ; 343 : d4488.
6. Shrimel MG, Bauer SR, McDonald AC, Chowdhury NH, Coltart CE, Ding EL. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *The Journal of nutrition.* 2011 ; 141 (11) : 1982-8.
7. Kodama K, Tojjar D, Yamada S, Toda K, Patel CJ, Butte AJ. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013 ; 36 (6) : 1789-96.
8. Matsumoto C, Tomiyama H, Kimura K, Shiina K, Kamei M, Inagaki H, et al. Modulation of blood pressure-lowering effects of dark chocolate according to an insulin sensitivity-randomized crossover study. *Hypertens Res.* 2020 ; 43 (6) : 575-8.
9. Moreira A, Diógenes MJ, de Mendonça A, Lunet N, Barros H. Chocolate Consumption is Associated with a Lower Risk of Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis.* 2016 ; 53 (1) : 85-93.
10. Sorond FA, Lipsitz LA, Hollenberg NK, Fisher ND. Cerebral blood flow response to flavanol-rich cocoa in healthy elderly humans. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 ; 4 (2) : 433-40.
11. Dominguez LJ, Barbagallo M. Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta Biomed.* 2018 ; 89 (2) : 276-90.
12. Baker LD, Rapp SR, Shumaker SA, Manson JE, Sesso HD, Gaussoin SA, et al. Design and baseline characteristics of the cocoa supplement and multivitamin outcomes study for the Mind: COSMOS-Mind. *Contemp Clin Trials.* 2019 ; 83 : 57-63.